

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :

C07D 209/42, 209/08, 209/34, C07C
223/04, 217/52, 205/33, 205/28, 205/29

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/40555

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

13. Juli 2000 (13.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP99/10159

(22) Internationales Anmeldedatum:

21. Dezember 1999
(21.12.99)

(30) Prioritätsdaten:

199 00 205.3

7. Januar 1999 (07.01.99)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen
(DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EBEL, Klaus [DE/DE];
Kranichweg 23, D-68623 Lampenheim (DE). OHLBACH,
Frank [DE/DE]; Schulstr. 7, D-69221 Dossenheim (DE).
NÜBLING, Christoph [DE/DE]; Schlehenweg 3f, D-67454
Halsloch (DE).(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT;
D-67056 Ludwigshafen (DE).(81) Bestimmungsstaaten: CN, JP, RO, SI, US, europäisches Patent
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen
eintreffen.(54) Title: METHOD FOR PRODUCING (2S,4R,9S)-OCTAHYDRO-1H-INDOLE-2-CARBOXYLIC ACID AND INTERMEDIATE
PRODUCTS THEREFOR(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON (2S,4R,9S)-OCTAHYDRO-1H-INDOL-2-CARBONSÄURE UND
ZWISCHENPRODUKTE DAFÜR

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing (2S,4R,9S)-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid. The invention is characterised in that a. a compound of the formula (I) $(R^1O)_2CH-CH_2-CH(OR^2)_2$, wherein R^1 and R^2 are equal or different and represent C_{1-4} -alkyl groups, is converted with water in the presence of an acid catalyst; b. the 3,3-dialkoxypropionaldehydes of the formula (II) $(R^1O)_2CH-CH_2-CHO$ thus obtained are subjected to a Henry reaction with nitromethane; c. the 4,4-dialkoxy-1-nitro-2-butanol of the formula (III) $(R^1O)_2CH-CH_2-CHOH-CH_2-NO_2$ thus obtained is dehydrated; d. the nitroolefin IV thus obtained is converted into the is hydrated to form corresponding trans-4-(2,2-dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexene V by means of a Diels-Alder reaction; e. the substance V thus obtained is converted into the corresponding trans-4-(2,2-dialkoxyethyl)-5-amino-1-cyclohexene VI by hydrogenation; f. the compound VI is subjected to a racemic division; g. the compound VII obtained thereby is hydrolysed to form the corresponding acetal VIII; h. the aldehyde obtained thereby is converted into the corresponding nitrile VIII and i. said nitrile is cyclised to form the (2S,4R,9S)-octahydro-1H-indole-2-carboxylic acid.

(57) Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-Indol-2-carbonsäure beschrieben, welches darin besteht, daß man: a. eine Verbindung der Formel (I) $(R^1O)_2CH-CH_2-CH(OR^2)_2$, worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und C_{1-4} -Alkylgruppen darstellen, mit Wasser in Gegenwart eines sauren Katalysators umsetzt; b. die so erhaltenen 3,3-Dialkoxypropionaldehyde der Formel (II) $(R^1O)_2CH-CH_2-CHO$ einer Henry-Reaktion mit Nitromethan unterwirft; c. das so erhaltene 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butanol der Formel (III) $(R^1O)_2CH-CH_2-CHOH-CH_2-NO_2$ dehydriert; d. das so erhaltene Nitroolefin IV mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion in das entsprechende trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexen V überführt; e. die so erhaltene Substanz V zum entsprechenden trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-amino-1-cyclohexen VI hydriert; f. die Verbindung VI einer Racematspaltung unterwirft und das die so erhaltene Verbindung VII zum entsprechenden Acetal VIII hydrolysiert; h. den so erhaltenen Aldehyd in das entsprechende Nitril VIII überführt und; i. Dieses Nitril zur (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-Indol-2-carbonsäure cyclisiert.

BEST AVAILABLE COPY

Copied from 10581610 on 02/07/2007

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

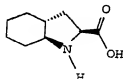
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL Albanien	ES Spanien	LS Lesotho	SI Slowenien
AM Armenien	FI Finnland	LT Litauen	SK Slowakei
AT Österreich	FR Frankreich	LU Luxemburg	SN Senegal
AU Australien	GA Gabun	LV Lettland	SZ Swasiland
AZ Aserbaidschan	GB Vereinigtes Königreich	MC Monaco	TD Tschad
BA Bosnien-Herzegowina	GE Georgien	MD Republik Moldau	TG Togo
BB Barbados	GH Ghana	MG Madagaskar	TJ Tadschikistan
BE Belgien	GN Guinea	MK	TM Turkmenistan
BF Burkina Faso	GR Griechenland	ML Mali	TR Türkei
BG Bulgarien	HU Ungarn	MN Mongolei	TT Trinidad und Tobago
BJ Benin	IE Irland	MR Mauretanien	UA Ukraine
BR Brasilien	IL Israel	MW Malawi	UG Uganda
BY Belarus	IS Island	MX Mexiko	US Vereinigte Staaten von Amerika
CA Kanada	IT Italien	NE Niger	UZ Usbekistan
CF Zentralafrikanische Republik	JP Japan	NL Niederlande	VN Vietnam
CG Kongo	KE Kenia	NO Norwegen	VU Vanuatu
CH Schweiz	KG Kirgistan	NZ Neuseeland	ZW Zimbabwe
CI Côte d'Ivoire	KP Demokratische Volksrepublik Korea	PL Polen	
CM Kamerun	KR Korea	PT Portugal	
CN China	KZ Kasachstan	RO Rumänien	
CU Kuba	LC St. Lucia	RU Russische Föderation	
CZ Tschechische Republik	LI Liechtenstein	SD Sudan	
DE Deutschland	LK Sri Lanka	SE Schweden	
DK Dänemark	LR Liberia	SG Singapur	
EE Estland			

Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure und Zwischenprodukte dafür

- 5 Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure und Zwischenprodukte, die bei dieser Herstellung verwendet werden.
(2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure besitzt die Formel

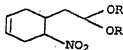
10



- 15 (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von Angiotensinase-Inhibitoren (DE 3.322.530, EP 267.098). Insbesondere ist es ein Schlüsselprodukt bei der Herstellung von Trandolapril (EP 84.164).
- 20 Die bislang bekannten Herstellwege für (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure sind sehr aufwendig (EP 267 098, DE 3322530). Es wurde nun ein wesentlich einfacheres und kostengünstigeres Verfahren zur Herstellung dieser Substanz gefunden.
- 25 Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure, welches darin besteht, daß man
- a. eine Verbindung der Formel I
- 30
$$(R^1O)_2CH-CH_2-CH(OR^2)_2 \quad I$$
- worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und C_{1-4} -Alkylgruppen darstellen, mit Wasser in Gegenwart eines sauren Katalysators umsetzt,
- 35 b. die so erhaltenen 3,3-Dialkoxypropionaldehyde der Formel II
- 40
$$(R^1O)_2CH-CH_2-CHO \quad II$$
- einer Henry-Reaktion mit Nitromethan unterwirft,
- c. das so erhaltene 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butanol der Formel III
- 45
$$(R^1O)_2CH-CH_2-CHOH-CH_2-NO_2 \quad III$$

dehydratisiert,

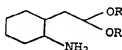
- d. das so erhaltene Nitroolefin IV mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion in das entsprechende trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexen V



V

10 überführt,

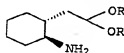
- e. die so erhaltene Substanz V zum entsprechenden trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-amino-1-cyclohexan VI



VI

hydriert,

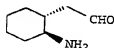
- f. die Verbindung VI einer Racematspaltung unterwirft und das (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dialkoxyethyl)-cyclohexan VII



VII

durch enzymatische Racematspaltung in enantiomerenreiner Form gewinnt,

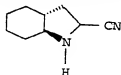
- g. die so erhaltene Verbindung VII zum entsprechenden Aldehyd VIII



VIII

hydrolysiert,

- h. den so erhaltenen Aldehyd durch Umsetzung mit Cyanid-Ionen in das entsprechende Nitril IX



IX

überführt und

- i. dieses Nitril zur (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure verseift.

Die Hydrolyse der 1,1,3,3-Tetraalkoxyalkane (I) zu den entsprechenden 3,3-Dialkoxypropionaldehyden (= Malondialdehyd-Monoacetallen) (II) wird durch Umsetzung des Edukts mit Wasser und einem sauren Katalysator durchgeführt. Als Katalysatoren sind im Prinzip alle für die Hydrolyse von Acetalen bekannten Katalysatoren einsetzbar. Insbesondere geeignet sind starke Protonensäuren oder

10 stark saure Ionenaustauscher, wie z.B. Schwefelsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Toluolsulfonsäure, Nafion, Ionenaustauscher mit Sulfonsäure-Gruppen etc.

Die Stufe b, die Henry-Reaktion des Malondialdehyd-Monoacetals mit Nitromethan zum 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butanol (III) wird

15 unter den für solche Additionen üblichen Bedingungen durchgeführt (M. Shvekhgeimer, Russ. Chem. Rev. 67, 35-68 (1998)). Als Katalysatoren kommen alle für solche Reaktionen beschriebenen Katalysatoren in Betracht wie beispielsweise stickstoffhaltige

20 Basen, wie aliphatische Amine oder Guanidine, basische Ionenaustauscher, Kaliumfluorid, Kaliumfluorid auf Aluminiumoxid, Alkali- oder Erdalkali-Hydroxide und Alkali- oder Erdalkali-Alkoholate, wie Natriummethylat geeignet. Die Stufe b wird in der Regel unter basischen Bedingungen durchgeführt. Als Basen eignen sich insbesondere Amine, bevorzugt tertiäre Amine, wie beispielsweise

25 Trimethylamin, Triethylamin, Tetramethylethylenediamin, Tetramethyl-1,3-propandiamin, DBN und DABCO. Das Malondialdehyd-Monoacetal kann als Rohprodukt, wie es bei der Hydrolyse anfällt, problemlos ohne eine spezielle Reinigung weiterverarbeitet werden.

30 den.

In der Stufe c wird das 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butanol (III) zum 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-buten (IV) dehydratisiert. Für die Dehydratisierung können alle für die Dehydratisierung von beta-

35 Nitroalkoholen bekannten Methoden verwendet werden. Als solche seien genannt: 1. Die direkte Dehydratisierung mit Aluminiumoxid (J.Org.Chem. 57, 2160-2162 (1992)), 2. die Dehydratisierung mit Methansulfonsäurechlorid und Triethylamin (J.Org.Chem. 40, 2138-2139 (1975)) und 3. die Dehydratisierung mittels Phthal-

40 säureanhydrid (Org. Synth. 60, 101 (1981)).

Die Dehydratisierung c kann auch durch Acylierung des Alkohols mit einem Säureanhydrid und anschließende Abspaltung von Säure mit Basen wie Alkylalbicarbonaten oder Alkalihydrogencarbonaten

45 oder stickstoffhaltigen Basen oder Aluminiumoxid vorgenommen werden, vgl. J.Am.Chem.Soc. 76, 2716 (1954), J. Am.Chem.Soc. 69, 1048 (1947), Synthesis 1983, 920, Liebigs Ann.Chem. 1994, 1235

und Tetrahydron Lett. 35, 5731 (1994). Weitere Dehydratisierungsmöglichkeiten sind die mit Dicyclohexylcarbodiimid unter Kupfer-Katalyse (Synthesis 1982, 1017) und die mit Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff-Triethylamin (Synthesis 1994, 685).

- 5 Als besonders günstig hat sich für die Dehydratisierung c erwiesen, den Nitroalkohol mit Acetanhydrid zu acylieren und anschließend Essigsäure abzuspalten. Dabei wird die Essigsäure zum Teil bereits während der Acylierung abgespalten. Die vollständige
- 10 Abspaltung kann entweder thermisch bei Temperaturen von 120 bis 500°C oder mit Basen, wie Alkali- oder Erdalkali-carbonaten, -hydrocarbonaten oder -hydroxiden der aliphatischen Aminen erfolgen. Für die Acylierung werden vorteilhaft Katalysatoren (beispielsweise 4-(Dimethylamino)pyridin) eingesetzt. Bei der
- 15 Dehydratisierung entsteht überwiegend das thermodynamisch stabilere trans-Produkt.

- In der Stufe d wird das Nitroolefin mit Butadien in einer Diels-Alder-Reaktion umgesetzt. Bei rein thermischer Durchführung ohne
- 20 Katalysator wird die Diels-Alder-Reaktion bei Temperaturen zwischen 50 und 200°C, bevorzugt zwischen 90 und 120°C, in aromatischen Kohlenwasserstoffen wie Benzol, Toluol oder Xylol durchgeführt. Durch den Einsatz von Katalysatoren kann die Reaktionstemperatur abgesenkt werden. Aus dem trans-Nitroolefin entsteht dabei
- 25 bei trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexen.

- In der Stufe e werden die Doppelbindung und die Nitrogruppe hydriert. Die Hydrierung kann ein- oder zweistufig durchgeführt werden. Als Katalysatoren sind alle Hydrierkatalysatoren,
- 30 vorzugsweise Raney-Nickel oder Pd- oder Pt-Katalysatoren wie z.B. Pd/C oder Pt/C geeignet. Die Hydrierung wird bei 20 bis 150°C durchgeführt. Als Lösungsmittel eignen sich: Alkohole wie Methanol und Ethanol oder Essigsäure.

- 35 Die Herstellung von enantiomerenreinem (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dialkoxyethyl)-cyclohexan (Stufe f) gelingt durch Racemattrennung in üblicher Weise. Als besonders geeignet hat sich die enzymatische Racematspaltung erwiesen. Hierbei wird die racemische Mischung von (1S,2R)- und (1R,2S)-1-Amino-2-
- 40 (2,2-dialkoxyethyl)-cyclohexan mit Acylierungsmitteln wie Alkoxyessigsäureisopropylester in Gegenwart von Hydrolasen, insbesondere Lipasen umgesetzt. Dabei wird das (1R,2S)-Enantiomer selektiv acyliert, während das gewünschte (1S,2R)-Enantiomer nicht reagiert und aus dem Reaktionsgemisch destillativ oder
- 45 chromatisch abgetrennt werden kann. Als Lipase eignet sich

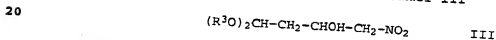
besonders Novozym 435. Die Spaltung erfolgt zweckmäßig bei 20 bis 40°C.

Die Hydrolyse des Acetals (Stufe g) zum Aldehyd erfolgt zweckmäßig durch Kochen des Acetals in wässriger Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure.

Die Überführung des Aldehyds in das Nitril (Stufe h) gelingt besonders gut durch Umsetzung mit Natriumcyanid unter alkalischen Bedingungen bei $\text{pH} > 9$, wobei das Nitril direkt zum Natriumsalz der (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure verseift wird (Stufe i). Die Säure wird dann durch Ansäuern der Reaktionslösung erhalten.

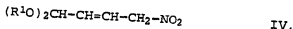
15 Gegenstand der Erfindung sind auch die neuen Verbindungen, über die die oben beschriebene Synthese läuft. Es sind dies:

2. 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butanole der Formel III

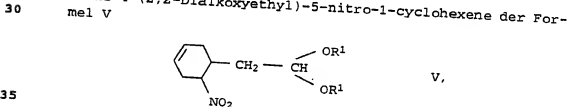


worin R^3 eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe darstellt,

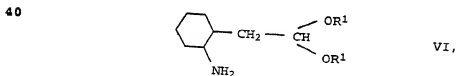
25 3. 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butene der Formel IV



4. trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexene der Formel V

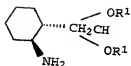


5. trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-amino-1-cyclohexane der Formel VI



6. (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dialkoxyethyl)-cyclohexane der Formel VII

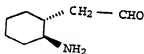
6



VII,

5

7. der Aldehyd der Formel VIII

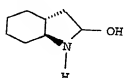


VIII,

10

oder dessen intramolekulares Halbaminial X

15



X

oder Enamin XI

20



XI

25 sowie deren Säureadditionssalze.

Das neue Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure liefert die Substanz in einer deutlich besseren Ausbeute als die bislang bekannten Verfahren zu ihrer Herstellung. Weiter ist die Herstellung der Substanz dadurch stark vereinfacht, daß die Synthese über weniger Stufen führt. Schließlich sind die als Ausgangsmaterialien verwendeten 1,1,3,3-Tetraalkoxyalkane in technischem Maßstab kostengünstig herstellbare Ausgangsmaterialien.

35 Die neuen Zwischenprodukte stellen die Schlüsselsubstanzen für die Synthese dar.

Beispiele

40

Beispiel 1

Herstellung von 3,3-Dimethoxypropanal mit saurem Ionentauscher als Katalysator

45

Man kochte eine Mischung aus 2756 g (16 Mol) 95%igem 1,1,3,3-Tetramethoxypropan, 292 g (16 Mol) Wasser, 256 g (8 Mol) Methanol und 20 g stark saurem Ionentauscher (BayKat. K 2431) in einem 6 l Rührreaktor aus Edelstahl 1,5 h unter Rückfluß. Anschließend wurde auf 50°C abgekühlt und der Ionentauscher abfiltriert. Das Filtrat wurde auf pH 2,5 eingestellt und über eine Kolonne mit 20 theoretischen Böden destilliert. Man erhielt folgende Fraktionen:

Frakt. Nr.	Druck [mbar]	Temp. [°C]	Menge [g]	Zusammensetzung
1	400-30	42-22	1200	87 % Methanol, 9 % Wasser
2	20	30-51	84	56,2 % Dimethoxypropionaldehyd
3	20	51-57	575	98,9 % Dimethoxypropionaldehyd
4	20	57-69	349	68,6 % Dimethoxypropionaldehyd 31,0 % Tetramethoxypropan
5	20	69-71	816	98,3 % Tetramethoxypropan
Rückstand			260	

Fraktion 3 wurde für die nächste Stufe eingesetzt. Die Fraktion 4 wurde redestilliert und die bei 51 - 57°C überdestillierende Fraktion (239 g) zur Fraktion 3 hinzugefügt.

Von den 2756 g (16 mol) eingesetztem 95%igem Tetramethoxypropan wurden 925 g (5,6 mol) zurückgewonnen. Daraus folgt ein Verbrauch von 1831 g (10,4 mol) Tetramethoxypropan, das heißt, daß 65 % des eingesetzten Tetramethoxypropan umgesetzt worden waren. Die Fraktionen 3 und 4 enthielten zusammen 575 g + 237 g (= 68,6 % von 349 g) = 812 g Dimethoxypropionaldehyd. Das entspricht einer Ausbeute von 66 % bezogen auf umgesetztes Tetramethoxypropan.

Beispiel 2

4,4-Dimethoxy-1-nitro-2-butanol

Eine Mischung aus 122 g (2 mol) Nitromethan und 122 g Methanol wurde vorgelegt und unter Kühlung bei 20 - 30°C 120,4 g (1 mol) 98%iger 3,3-Dimethoxypropionaldehyd zugeotropft. Anschließend ließ man 52 g (0,25 mol) 45%ige wäßrige Trimethylamin-Lösung zulaufen und rührte noch 2 h bei 50°C nach. Dann wurden die niedrig siedenden Bestandteile bei einer Sumpftemperatur von maximal 60°C im Vakuum (zum Ende des Abdestillierens bis 30 mbar) abdestilliert. Man erhielt 181,5 g eines Öls, welches nach GC-Analyse 157,7 g (0,98 mol) 4,4-Dimethoxy-1-nitro-2-butanol (Rohausbeute: 98 %) enthielt. Das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in die

nächste Stufe eingesetzt. Zur Bestimmung der analytischen Daten wurde nach Filtration über Aluminiumoxid am Kugelrohr destilliert:

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) nach Kugelrohrdestillation: δ (ppm) = 1,82 (t, 2H, $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 3,35 (s, 6H, O-CH_3), 3,84 (s, 1H, OH), 4,4 - 4,6 (m, 3H, CH-O und $\text{CH}_2\text{-NO}_2$), 4,62 (t, 1H, CH(OMe)_2)

Beispiel 3

10

trans-4,4-Dimethoxy-1-nitro-1-buten

- Das Rohprodukt aus der vorhergehenden Stufe (181 g) wurde in 360 ml Essigester gelöst und 1,2 g (0,01 Mol) 4-Dimethylamino-pyridin und 100,8 g (1,2 mol) festes Natriumhydrogencarbonat zugegeben. Dann tropfte man 153 g (1,5 mol) Acetanhydrid zu, wobei die Temperatur auf 35°C anstieg und rührte noch 2 h bei 50°C nach. Anschließend wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml Wasser versetzt, wobei Kohlendioxid freigesetzt wurde. Nach Abtrennung der Wasserphase wurde die organische Phase noch 2 mal mit je 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen und die organische Phase am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wurde bei 4 mbar und 130°C Wandtemperatur über einem Sambay-Verdampfer destilliert. Man erhielt 18 g Rückstand und 25 151 g orangerot gefärbtes Destillat, welches aus 68 % 4,4-Dimethoxy-1-nitro-1-buten, 10 % 2-Acetoxy-4,4-dimethoxy-1-nitro-1-butan, 1,5 % 4,4-Dimethoxy-1-nitro-2-butanol und 17 % Essigsäure bestand. Das Destillat wurde in 300 ml Essigester gelöst und 2 mal mit je 100 ml einer gesättigten Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Dann wurde die organische Phase 30 abgetrennt, der Essigester am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand nochmals destilliert. Man erhielt 128 g 4,4-Dimethoxy-1-nitro-1-buten mit einer Reinheit nach GC von 80 %. Das entspricht einer Ausbeute von 60 % ausgehend von 3,3-Dimethoxy-35 propionaldehyd.

Dieses Produkt wird ohne weitere Reinigung in die nächste Stufe eingesetzt.

- 40 Durch die Destillation wurde eine Probe mit 95 % GC-Reinheit erhalten:

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 2,60 (t, 2H, $\text{C-CH}_2\text{-C}$), 3,35 (s, 6H, O-CH_3), 4,52 (t, 1H, CH(OMe)_2), 7,05 - 7,3 (m, 2H, Olefin-H). Durch 45 Feinanalyse der olefinischen Protonen wurde ein trans:cis-Verhältnis von 14,2:1 ermittelt.

Beispiel 4

trans-4-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexen

- 5 Man legte 214 g (1,0 mol) 75%iges 4,4-Dimethoxy-1-nitro-1-buten und 0,1 g Phenothiazin in einem Autoklaven bei Raumtemperatur in 850 ml Toluol vor und preßte dann 216 g (4,0 mol) Butadien auf. Anschließend wurde unter Eigendruck (etwa 6 bar) 30 h bei 100°C gerührt. Dann wurde abgekühlt und entspannt. Schließlich destillierte man das Toluol und nicht umgesetztes Butadien ab. Man erhielt 270 g eines öligen Rückstandes, welcher nach GC-Analyse etwa 39 % Reaktionsprodukt und noch etwa 10 % Edukt enthielt. Das Rohprodukt wurde direkt ohne weitere Reinigung in die nachfolgende Hydrierung eingesetzt.

- 15 Durch Kugelrohrdestillation wurde eine Probe mit 95 % GC-Reinheit erhalten:

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: $\delta(\text{ppm}) = 1,5 \text{ (m, 1H)}, 1,7 \text{ (m, 1H)}, 1,9 \text{ (m, 1H)}, 2,35 - 2,75 \text{ (m, 4H)}, 3,30 \text{ (2s, 6 H, O-CH}_3\text{)}, 4,5 \text{ (m, 2 H, CH(OMe)}_2\text{ und CHNO}_2\text{)}, 5,6 - 5,7 \text{ (m, 2 H, Olefin-H)}.$

Beispiel 5

- 25 trans-1-Amino-2-(2,2-dimethoxyethyl)cyclohexan

- 270 g des Rückstands aus der vorhergehenden Stufe wurden in 540 ml Methanol aufgenommen und über Natriumsulfat filtriert. Dann wurde mit 21 g 10 % Pd/C als Katalysator 10 h bei 150 bar Wasserstoffdruck und 100°C hydriert. Anschließend filtrierte man den Katalysator ab, wusch mit 100 ml Methanol nach und engte das Filtrat ein. Der Rückstand wurde im Vakuum (6 mbar, 130°C) über einen Sambay-Verdampfer destilliert. Man erhielt 120 g Destillat mit einem Gehalt von etwa 57 % trans-1-Amino-2-(2,2-dimethoxyethyl)cyclohexan. Die Ausbeute über beide Stufen ausgehend von 4,4-Dimethoxy-1-nitro-1-buten betrug 36 %.

- Das Produkt konnte durch Zugabe von Essigsäure als Acetat kristallisiert werden. Dazu wurde das rohe Amin in Diethylether gelöst, mit Essigsäure versetzt (auf 10 g Amin 300 ml Ether und 32 g Essigsäure) und das ausgefallene Acetat abgesaugt. Anschließend wurde das Acetat aus Essigester umkristallisiert. Man erhielt 1-Amino-2-(2,2-dimethoxyethyl)cyclohexan-acetat vom Schmp. 92 - 94°C. Zur Bestimmung der analytischen Daten wurde die freie Base aus dem Acetat durch Zugabe von Natronlauge freigesetzt, mit

Essigester extrahiert, der Extrakt eingedampft und am Kugelrohr destilliert.

$^1\text{H-NMRR}$ (CDCl_3): $\delta(\text{ppm}) = 0,9 - 1,4$ (m, 8H), $1,6 - 1,9$ (m, 4H), $1,98 - 2,1$ (m, 1H), $2,1 - 2,2$ (m, 1H), $3,36$ (2s, 6 H, O-CH_3), $4,50$ (m, 1 H, CH(OMe)_2)

Beispiel 6

10 (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dimethoxyethyl)cyclohexan

Eine trockne Lösung von 2,1 g (11,2 mMol) trans-1-Amino-2-(2,2-dimethoxyethyl)-cyclohexan und 1,38 g (10,4 mMol) Methoxyessigsäureisopropylester in 20 ml MTBE wurde mit 200 mg der immobilisierten Lipase Novozym® 435 versetzt und 25 h bei Raumtemperatur geschüttelt. Danach lag der Umsatz bei 49,5 %. Das (1R,2S)-Enantiomere wurde zum Methoxyacetamid acyliert, während das (1S,2R)-Enantiomere nicht acyliert wurde. Nach Abfiltrieren des Enzyms, Abdampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer und säulenchromatographischer Reinigung (Kieselgel, Elution anfangs mit MTBE anschließend mit MTBE/Methanol) wurden 970 mg reines (1S,2R)-Amino-2-(2,2-dimethoxyethyl)cyclohexan (46 % Ausbeute) erhalten.

25 Beispiel 7

(2S,4R,9S)-Octahydroindol-2-carbonsäure

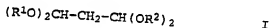
2,25 g (0,01 mol) (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dimethoxyethyl)cyclohexan wurden in 50 ml mit 1 N Salzsäure 30 min am Rückfluß gekocht. Dann wurde die Lösung mit Natronlauge auf pH 6 - 8 eingestellt, anschließend 0,7 g (0,015 mol) Natriumcyanid zugegeben und der pH-Wert mit weiterer Natronlauge auf 11 eingestellt. Anschließend kochte man noch 1 h am Rückfluß. Dann wurde abgekühlt, mit Salzsäure auf pH 6 eingestellt, das Produkt mit Essigester kontinuierlich extrahiert und der Extrakt eingeeengt. Man erhielt 1,7 g eines nach DC einheitlichen öligen Rückstandes. Dieser Rückstand wurde in Methylenchlorid gelöst und das Produkt durch Einleiten von Chlorwasserstoff als Hydrochlorid isoliert.

40 Das Produkt entspricht dem nach EP 267 098 Example 1, Stade C hergestellten Hydrochlorid.

Patentansprüche

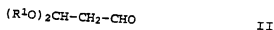
1. Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure, dadurch gekennzeichnet, daß man

a. eine Verbindung der Formel I



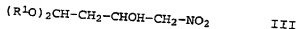
worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und C_{1-4} -Alkylgruppen darstellen, mit Wasser in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt,

- b. die so erhaltenen 3,3-Dialkoxypropionaldehyde der Formel II



einer Henry-Reaktion mit Nitromethan unterwirft,

- c. das so erhaltene 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butanol der Formel III



dehydratisiert,

- d. das so erhaltene Nitroolefin IV mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion in das entsprechende trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexan V überführt,

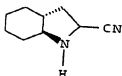
- e. die so erhaltene Substanz V zum entsprechenden trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-amino-1-cyclohexan VI hydriert,

- f. die Verbindung VI einer Racematspaltung unterwirft und das (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dialkoxyethyl)-cyclohexan VII durch enzymatische Racematspaltung in enantiomerenreiner Form gewinnt,

- g. die so erhaltene Verbindung VII zum entsprechenden Aldehyd VIII hydrolysiert,

- h. den so erhaltenen Aldehyd durch Umsetzung mit Cyanid-
ionen in das entsprechende Nitril IX

5



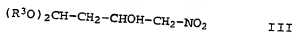
IX

überführt und

- i. dieses Nitril zur (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbon-
säure verseift.

2. 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butane der Formel III

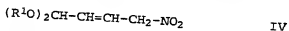
15



worin R^3 eine Methyl-, Ethyl-, Propyl- oder Butylgruppe dar-
stellt,

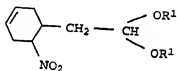
3. 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butene der Formel IV

20



4. trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexene der For-
mel V

25

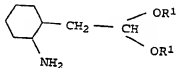


V

30

5. trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-amino-1-cyclohexane der For-
mel VI

35



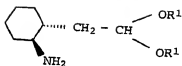
VI

6. (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dialkoxyethyl)-cyclohexane der For-
mel VII

40

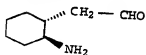
45

13



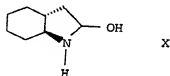
VII.

7. Aldehyd der Formel VIII



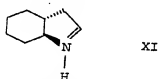
VIII,

oder dessen Halbaminial



X

oder Enamin



XI

sowie deren Säureadditionssalze.

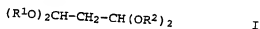
Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure und Zwischenprodukte dafür

5 Zusammenfassung

Es wird ein Verfahren zur Herstellung von (2S,4R,9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure beschrieben, welches darin besteht, daß man

10

- a. eine Verbindung der Formel I

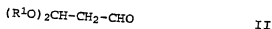


15

worin R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und C_{1-4} -Alkylgruppen darstellen, mit Wasser in Gegenwart eines sauren Katalysators umgesetzt,

20

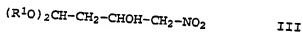
- b. die so erhaltenen 3,3-Dialkoxypropionaldehyde der Formel II



einer Henry-Reaktion mit Nitromethan unterwirft,

25

- c. das so erhaltene 4,4-Dialkoxy-1-nitro-2-butanol der Formel III



30

dehydratisiert,

- d. das so erhaltene Nitroolefin IV mit Hilfe einer Diels-Alder-Reaktion in das entsprechende trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-nitro-1-cyclohexen V überführt,

35

- e. die so erhaltene Substanz V zum entsprechenden trans-4-(2,2-Dialkoxyethyl)-5-amino-1-cyclohexan VI hydriert,

40

- f. die Verbindung VI einer Racematspaltung unterwirft und das (1S,2R)-1-Amino-2-(2,2-dialkoxyethyl)-cyclohexan VII durch enzymatische Racematspaltung in enantiomerenreiner Form gewinnt,

45

- g. die so erhaltene Verbindung VII zum entsprechenden Acetal VIII hydrolysiert,

- 15
- h. den so erhaltenen Aldehyd in das entsprechende Nitril VIII
überführt und
- i. dieses Nitril zur (2S, 4R, 9S)-Octahydro-1H-indol-2-carbonsäure
cyclisiert.

10

15

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.
PCT/EP 99/10159

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D209/42 C07D209/08 C07D209/34 C07C223/04 C07C217/52
C07C205/33 C07C205/28 C07C205/29

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages

Relevant to claim No.

X
A
BRION F ET AL: "STERESELECTIVE SYNTHESIS OF A TRANS-OCTAHYDROINDOLE DERIVATIVE, PRECURSOR OF TRANDOLAPRIL (RU 44 570), AN INHIBITOR OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME"
TETRAHEDRON LETTERS.,
vol. 33, no. 34, 1992, pages 4889-4892,
XP000885877
ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM.,
NL
ISSN: 0040-4039
page 4892, combination 15
page 4891, scheme 1

7

1-6

—
-/-

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 April 2000

Date of mailing of the international search report

12/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Seymour, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Inte onal Application No
PCT/EP 99/10159

Category * Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages Relevant to claim No.

A EP 0 132 580 A (HOECHST A.-G., FED. REP. GER.) 13 February 1985 (1985-02-13)
cited in the application
claim 1; example 3

1-7

A EP 0 084 164 A (HOECHST AG)
27 July 1983 (1983-07-27)
cited in the application
claim 16

1-7

X YANOVSKAYA L A ET AL: BULLETIN OF THE
RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES. DIVISION OF
CHEMICAL SCIENCE., 1962, pages 623-629,
XP000886172
PLENUM PUBLISHING CO, NEW YORK, NY., US
page 624; example II

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/10159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0132580 A	13-02-1985	DE 3322530 A	10-01-1985
		CA 1224792 A	28-07-1987
		DK 306684 A	24-12-1984
		ES 533571 D	16-02-1985
		ES 8503327 A	01-06-1985
		FI 842522 A	24-12-1984
		GR 82121 A	13-12-1984
		HU 34728 A,B	28-04-1985
		JP 60013756 A	24-01-1985
		NO 842545 A	27-12-1984
		PT 78756 A,B	01-07-1984
		US 4691022 A	01-09-1987
EP 0084164 A	27-07-1983	DE 3151690 A	07-07-1983
		DE 3210701 A	06-10-1983
		AT 25244 T	15-02-1987
		AT 47838 T	15-11-1989
		AU 559140 B	26-02-1987
		AU 9193182 A	07-07-1983
		BG 60936 B	28-06-1996
		CA 1206478 C	24-06-1986
		CS 9104095 A	15-04-1992
		DK 119992 A	28-09-1992
		DK 576782 A	30-06-1983
		EP 0170775 A	12-02-1986
		ES 518574 D	01-10-1983
		ES 8308850 A	16-12-1983
		ES 521740 D	16-01-1984
		ES 8402271 A	16-04-1984
		FI 824474 A,B,	30-06-1983
		FI 883456 A,B,	21-07-1988
		GR 78413 A	27-09-1984
		HK 74989 A	22-09-1989
		HU 194278 B	28-01-1988
		HU 194167 B	28-01-1988
		IE 56170 B	08-05-1991
		IE 55867 B	14-02-1991
		IL 67572 A	18-08-1992
		JP 1301695 A	05-12-1989
		JP 1301659 A	05-12-1989
		JP 1878419 C	07-10-1994
		JP 6004586 B	19-01-1994
		JP 1879559 C	21-10-1994
		JP 5087504 B	16-12-1993
		JP 58118569 A	14-07-1983
		KR 8903424 B	20-09-1989
		LU 88263 A	03-02-1994
		MX 9203413 A	01-08-1992
		NO 824394 A,B,	30-06-1983
		NO 832741 A	30-06-1983
		NZ 202903 A	08-01-1988
		NZ 214877 A	08-01-1988
		PH 18918 A	06-11-1985
		PH 19771 A	27-06-1986
		PT 76052 A,B	01-01-1983
		SG 1389 G	02-06-1989
		US 4933361 A	12-06-1990
		US 5101039 A	31-03-1992

Form PCT48A/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/10159

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0084164 A		US 5008400 A ZA 8209523 A	16-04-1991 26-10-1983

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Ionales Aktenzeichen
PCT/EP 99/10159

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D209/42 C07D209/08 C07D209/34 C07C223/04 C07C217/52
C07C205/33 C07C205/28 C07C205/29

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie* Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.

X BRION F ET AL: "STEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF A TRANS-OCTAHYDROINDOLE DERIVATIVE, PRECURSOR OF TRANDOLAPRIL (RU 44 570), AN INHIBITOR OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME"
TETRAHEDRON LETTERS.,
Bd. 33, Nr. 34, 1992, Seiten 4889-4892,
XP000885877
ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM.,
NL
ISSN: 0040-4039
Seite 4892, Verbindung 15
Seite 4891, Schema 1

7

1-6

-/-

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Field C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam einzuschätzen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausübung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nachteilig ist

"S" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Abschließdatum des internationalen Recherchenberichts

18. April 2000

12/05/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nt,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Beauftragter

Seymour, L

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Journal Alkarmzeichen
PCT/EP 99/10159

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 132 580 A (HOECHST A.-G., FED. REP. GER.) 13. Februar 1985 (1985-02-13) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 1; Beispiel 3	1-7
A	EP 0 084 164 A (HOECHST AG) 27. Juli 1983 (1983-07-27) in der Anmeldung erwähnt Anspruch 16	1-7
X	YANOVSKAYA L A ET AL: BULLETIN OF THE RUSSIAN ACADEMY OF SCIENCES. DIVISION OF CHEMICAL SCIENCE., 1962, Seiten 623-629, XP000886172 PLENUM PUBLISHING CO, NEW YORK, NY., US Seite 624; Beispiel II	2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. Anzeig. Aktanzzeichen
PCT/EP 99/10159

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0132580 A	13-02-1985	DE 3322530 A	10-01-1985
		CA 1224792 A	28-07-1987
		DK 306684 A	24-12-1984
		ES 533571 D	16-02-1985
		ES 8503327 A	01-06-1985
		FI 842522 A	24-12-1984
		GR 82121 A	13-12-1984
		HU 34728 A,B	28-04-1985
		JP 60013756 A	24-01-1985
		NO 842545 A	27-12-1984
		PT 78756 A,B	01-07-1984
		US 4691022 A	01-09-1987
EP 0084164 A	27-07-1983	DE 3151690 A	07-07-1983
		DE 3210701 A	06-10-1983
		AT 25244 T	15-02-1987
		AT 47838 T	15-11-1989
		AU 559140 B	26-02-1987
		AU 9193182 A	07-07-1983
		BG 60936 B	28-06-1996
		CA 1206478 C	24-06-1986
		CS 9104095 A	15-04-1992
		DK 119992 A	28-09-1992
		DK 576782 A	30-06-1983
		EP 0170775 A	12-02-1986
		ES 518574 D	01-10-1983
		ES 8308850 A	16-12-1983
		ES 521740 D	16-01-1984
		ES 8402271 A	16-04-1984
		FI 824474 A,B,	30-06-1983
		FI 883456 A,B,	21-07-1988
		GR 78413 A	27-09-1984
		HK 74989 A	22-09-1989
		HU 194278 B	28-01-1988
		HU 194167 B	28-01-1988
		IE 56170 B	08-05-1991
		IE 55867 B	14-02-1991
		IL 67572 A	18-08-1992
		JP 1301695 A	05-12-1989
		JP 1301659 A	05-12-1989
		JP 1878419 C	07-10-1994
		JP 6004586 B	19-01-1994
		JP 1879559 C	21-10-1994
		JP 5087504 B	16-12-1993
		JP 58118569 A	14-07-1983
		KR 8903424 B	20-09-1989
		LU 88263 A	03-02-1994
		MX 9203413 A	01-08-1992
		NO 824394 A,B,	30-06-1983
		NO 832741 A	30-06-1983
		NZ 202903 A	08-01-1988
		NZ 214877 A	08-01-1988
		PH 18918 A	06-11-1985
		PH 19771 A	27-06-1986
		PT 76052 A,B	01-01-1983
		SG 1389 G	02-06-1989
		US 4933361 A	12-06-1990
		US 5101039 A	31-03-1992

Formblatt PCT/ISA/210 (Anhang Patentfamilie)(Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/10159

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0084164 A		US 5008400 A ZA 8209523 A	16-04-1991 26-10-1983

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.